

Medizinische Genetik: Geld, Geist und Gene

Bernhard Steiner, Deborah Bartholdi
 Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich

Medizinische Benachteiligung und versicherungstechnische Diskrimination von Patienten mit genetischen Krankheiten

Die medizinischen Erkenntnisse und technischen Errungenschaften der genetischen Diagnostik der letzten Jahre – vor allem molekulare Karyotypisierung mittels Microarrays und die neuen Sequenziertechnologien – haben auch in diesem Jahr zu einem starken Wissenszuwachs in der klinischen Genetik geführt (siehe dazu auch die Schlaglichter 2007 und 2008). Dabei ist es nicht so, dass diese genetischen Erkenntnisse nur die seltenen monogenetischen Syndrome betreffen, die nur für eine kleine Anzahl von betroffenen Personen oder Familien von Bedeutung sind. Es lässt sich klar die Tendenz erkennen, dass sich die genetischen und physiologischen Erkenntnisse dieser seltenen Erkrankungen mit den Veranlagungen für häufige Erkrankungen zu überlappen beginnen. Ein gutes Beispiel hierfür sind die seltenen familiären Herzrhythmusstörungen: Es gibt zahlreiche Möglichkeiten von Mutationen in bestimmten Ionenkanalgenen, die zu einer Instabilität in der Erregungsleitung des Herzens führen. Neben diesen seltenen familiären Mutationen können jedoch auch häufige Sequenzveränderungen (sogenannte Polymorphismen) in denselben Genen zu einer kleinen Funktionsänderung führen, die dann für medikamenteninduzierte Herzrhythmusstörungen verantwortlich sind. Dies ist nur ein Beispiel, welches das Zusammenwachsen der monogenen seltenen Erkrankungen und der multifaktoriellen, häufigen Volkskrankheiten zeigt.

Rasanter Wissenszuwachs und langsame Bürokratie

Der jährliche wissenschaftliche Wissenszuwachs ist enorm, und die Statistik der wichtigsten öffentlichen genetischen Datenbank OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) belegt das explodierende, exponentielle Wachstum (Abb. 1 ). So sind zum jetzigen Zeitpunkt mehr als 12900 Gene und über 6800 genetische Krankheitsbilder bekannt. Die Schweiz kann im Wettstreit um die wissenschaftlichen Lorbeeren oder die Identifizierung von neuen genetischen Syndromen gut mithalten, und häufig waren es auch Schweizer Patienten, welche zur Identifizierung der krankheitsverursachenden Gene führten. Dies ist sicher auf das hohe klinische Niveau der niedergelassenen oder an den Spitälern tätigen Ärzteschaft zurückzuführen, die immer wieder Patienten mit seltenen klinischen Kombinationen identifizieren und

entweder in direktem Kontakt mit Forschungsgruppen im Ausland oder über die hiesigen Genetikinstitute Patienten in wissenschaftliche Studien einschleusen. Das Tempo dieses genetischen Fortschrittes überfordert unser Medizinalsystem, das zwar ausgezeichnet funktioniert in der Betreuung und Behandlung von akut oder chronisch erkrankten oder verunfallten Patienten, aber weniger ausgerichtet ist auf die schweizweite rasche Translation von genetischem Fachwissen in den klinischen Alltag. Schon das Medizinstudium lässt kaum Platz für zusätzliche Vorlesungen in Medizinischer Genetik, und die Anzahl Vorlesungen wurde im Lauf der letzten Jahre sogar reduziert. So erstaunt es denn auch nicht, dass Vertrauensärzte und Sachbearbeiter der Krankenkassen und der Invalidenversicherung Kostengutsprachen zur genetischen Diagnostik oft ablehnen, da sie vom Wissenszuwachs in der Genetik und der Komplexität der Materie überfordert sind.

Der klinische Alltag für Ärzte, die Patienten mit genetischen Krankheiten betreuen, ist geprägt von grossen versicherungstechnischen Problemen. In der Schweizerischen Analyseliste des KLV sind gerade mal 87 Positionen für genetische Abklärungen aufgeführt. Diese Analyseliste – die übrigens per Juli 2009 revidiert wurde – ist eine zufällige Zusammenstellung von Diagnosen, deren genetische Abklärung eine Pflichtleistung für die Krankenkasse darstellt. Liegt bei einem Kind mit einem Kraniosynostose-Syndrom zum Beispiel eine Mutation im *FGFR3*-Gen vor, muss die Analyse von der Krankenkasse bezahlt werden; liegt eine Mutation im *TWIST*-Gen vor (Saethre-Chotzen-Syndrom), muss die Krankenkasse die Analyse nicht bezahlen – obwohl es sich bei beiden Syndromen um verwandte Erkrankungen handelt, die mit den gleichen klinischen Problemen einhergehen. Es herrscht somit eine unbegründete Willkür mit dem Resultat, dass ein Grossteil der Patienten mit genetischen Erkrankungen diskriminiert wird.

Sind genetische Analysen kosteneffizient?

Ein anderes Beispiel, an welchem sich die Willkür der Analyseliste gut darstellen lässt, ist das von-Hippel-Lindau-Syndrom (vHLS). Dieses Syndrom geht mit Hämangiomen des Cerebellums, der Retina, Angiolipomen der Niere und anderen Befunden einher. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt. Die Nachkommen einer betroffenen Person haben also ein Risiko von 50%, den Gendefekt geerbt zu haben und im Laufe des Lebens ebenfalls zu erkranken. Die ersten Tumore können jedoch bereits im Kindesalter oder bei Jugend-



Bernhard Steiner

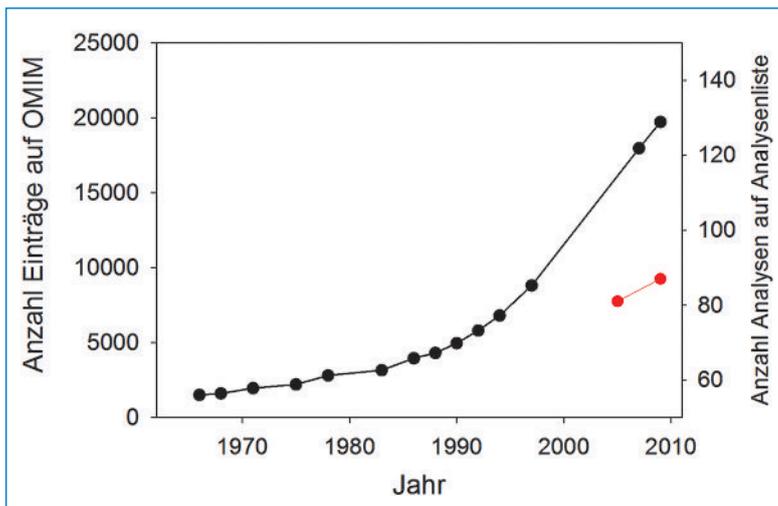


Abbildung 1

Wissenszuwachs im Fachbereich der Medizinischen Genetik; ausgedrückt mit der Anzahl Einträgen in der Online-Datenbank (OMIM) (schwarze Punkte: linke Achse). Im Vergleich: die Anzahl der Analysen, die von der Krankenkasse bezahlt werden (rote Punkte: rechte Achse).

lichen auftreten. Den internationalen Richtlinien gemäss wird deshalb empfohlen, dass sich Mutationsträger ab dem Alter von fünf Jahren regelmässigen Vorsorgeuntersuchungen unterziehen. Denn nur dann besteht meist eine günstige Prognose bezüglich Überleben und Morbidität. Hier kommt nun der wichtige Punkt: Hat ein betroffener Vater vier Kinder, macht es weder medizinisch noch psychologisch oder volkswirtschaftlich Sinn, alle vier Kinder jährlich einem Ganzkörper-MRI zu unterziehen – sondern nur diejenigen Nachkommen, die die krankheitsverursachende Mutation geerbt haben. Gemäss Wahrscheinlichkeit sind das zwei der vier Kinder, die anderen zwei haben das Chromosom ohne Mutation geerbt und keine Vorsorgeuntersuchungen nötig. Die molekulargenetische Analyse dieses Gens kostet circa 1000 Franken. Da das vHLS aber nicht auf der Analysenliste aufgeführt ist, übernimmt die Krankenkasse die Kosten des Gentests nicht. Ironischerweise ist die häufigste Begründung einer Ablehnung der Kostenübernahme die, dass damit keine medizinisch-therapeutischen Massnahmen verbunden sind. Offensichtlich zahlen die Kassen lieber jährliche Ganzkörper-MRI-Untersuchungen bei ganzen Familien – egal ob jemand Genträger ist oder nicht!

Was sind die therapeutischen Konsequenzen?

Nicht immer haben aber genetische Diagnosen so dramatische Konsequenzen wie eine genetische Diagnose beim vHLS. Ein grosser Teil der Patienten in einer Genetikprechstunde sind Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit Entwicklungsrückstand oder geistiger Behinderung, oft einhergehend mit Fehlbildungen der inneren Organe und/oder einer Wachstumsretardierung, sogenannten Dysmorphiesyndromen. Sie werden sich fragen: «Spielt es denn nun tatsächlich eine Rolle, ob einem Kind mit einer solch oft schwerwiegenden Behinderung ein Stück des Chromosoms 1 oder 22 fehlt?» Häufig ist folgendes Statement der betreuenden Ärzte

zu hören: «Genetische Abklärungen kosten nur viel, und heilen kann man das ja sowieso nicht. Also lässt man Abklärungen lieber gleich bleiben!» Genau so argumentieren die Sachbearbeiter und Vertrauensärzte der Krankenkassen immer häufiger: Chromosomenuntersuchungen werden abgelehnt, da keine therapeutische Konsequenz bestehe. Dies obwohl die Chromosomenanalyse eine Pflichtleistung der Grundversicherung darstellt und auf der (dem Leser dieses Artikels mittlerweile bereits bestens bekannten) Analysenliste explizit aufgeführt ist! Ja, auch bei «nicht-korrigierbaren» genetischen Syndromen gilt das ärztliche Prinzip, eine Diagnose zu stellen. Verschiedene genetische Syndrome gehen mit einer unterschiedlichen Prognose einher, was die geistige Entwicklung, die Lebenserwartung, die medizinischen Komplikationen und Vorsorgeuntersuchungen und das Wiederholungsrisiko für weitere Kinder oder Nachkommen der Geschwister betrifft. Unabhängig davon wirkt sich die Stellung einer Diagnose – zum Beispiel einer definierten Chromosomenaberration – längerfristig auch kostensparend aus. Weitere kostspielige Abklärungen (z.B. Stoffwechseluntersuchungen, Schädel-MRI) zur Ursachenklärung sind nicht mehr notwendig. Die Eltern und betreuenden Ärzte können zur Ruhe kommen – sie kennen nun die Diagnose und werden sich auf den zu erwartenden Verlauf einstellen.

Die Genetik als zentrales Fach der Medizin

«I used to think of genetics as a sub-specialty of medicine. Now I think of medicine as a sub-specialty of genetics.» Dieses Zitat von Prof. Bieber (Harvard, Boston) ist bezeichnend. Die Genetik ist unerkannt für viele Mediziner über die letzten Jahrzehnte zuerst langsam und jetzt rasend schnell zu einem zentralen Fach in der Medizin geworden. Das rückständige Klima bezüglich genetischer Abklärungen wirkt sich natürlich auch auf die Ausbildung und den Nachwuchs im Fach der Medizinischen Genetik aus. Wer will denn eine Facharztausbildung beginnen, mit der Aussicht, in diesem äusserst interessanten und aufstrebenden Fach mit mehr als 20000 definierten individuellen Diagnosen von Gesetzes wegen gerade mal 87 Erkrankungen abklären zu dürfen? Dass der Nachwuchs abgeschreckt wird, eine Facharztausbildung in Genetik aufzunehmen, wirkt sich längerfristig auf die Qualität der Gesundheitsversorgung und die Kosten negativ aus: Klinische Genetiker sind «Übersetzer» zwischen den Grundversorgern und Fachärzten von Spezialdisziplinen auf der einen und den Erkenntnissen der Grundlagenwissenschaften auf der anderen Seite und spielen so eine wichtige Rolle bei der Indikationsstellung für genetische Abklärungen und der Interpretation der Resultate. Wir werden in den nächsten Jahren von einer Welle der genetischen Erkenntnisse überflutet werden. Nur wenn diese Erkenntnisse effizient beurteilt und umgesetzt werden, können wir unsere Patienten richtig behandeln und beraten und schliesslich die öffentlichen Gelder effizient einsetzen.

Zukunftsaussichten – Ist Morgenröte in Sicht?

Dies ist nur eine punktuelle Auswahl von offensichtlichen Missständen, und es stellt sich die Frage, wie lange sich die Schweiz generell diese rückständige und unprofessionelle Haltung bezüglich der Finanzierung von genetischen Analysen noch leisten kann. Es bleibt zu hoffen, dass es Betroffene gibt, die genügend Geld und Nerven haben, unter dem Diskriminierungsartikel endlich einen Prozess anzustreben, um Präzedenzfälle zu schaffen, welche zu einem Umdenken beim BAG führen werden. 2010 soll die Analyseliste nochmals überarbeitet werden mit dem Ziel einer «Orphan-Regelung», sprich, dass die Analysen aller seltenen Erkrankungen (Inzidenz kleiner als 1/2000) eine Pflichtleistung würde.

Die rasanten Entwicklungen in der medizinisch-genetischen Diagnostik führen nicht nur zu den erwarteten

und begrüßenswerten medizinischen Fortschritten, sondern werfen auch neue ethische, psychologische und soziale Fragen auf. Auch hier gilt es für die Ärzteschaft, diese Aufgaben mit Engagement wahrzunehmen und die Entwicklungen im Bereich der genetischen Untersuchungen aufmerksam zu verfolgen, um rechtzeitig sich abzeichnende Risiken und allfällige Lücken in der Gesetzgebung zu erkennen und proaktiv anzugehen.

Korrespondenz:

Bernhard Steiner, MD PhD
Institut für Medizinische Genetik
Universität Zürich
CH-8603 Schwerzenbach
bsteiner@medgen.uzh.ch